

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70688 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 211/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP01/02852**

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. März 2001 (14.03.2001)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
100 13 499.8 20. März 2000 (20.03.2000) **DE**

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE];** Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **FROSCH, Stefanie**
[DE/DE]; Beckerstrasse 49, 52078 Aachen (DE). **GER-**
MANN, Tieno [DE/DE]; Forensberger Strasse 16, 52134
Herzogenrath (DE). **ZIMMER, Oswald [DE/DE];** Tal-
blick 39, 52146 Würselen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/70688 A2

(54) Title: **SUBSTITUTED BENZAMIDES**

(54) Bezeichnung: **SUBSTITUIERTE BENZAMIDE**

(57) Abstract: The invention relates to substituted benzamides and the use thereof as medicaments, especially as immune modulators.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Benzamide und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Immunmodulatoren, beschrieben.

BEST AVAILABLE COPY

5

10

15

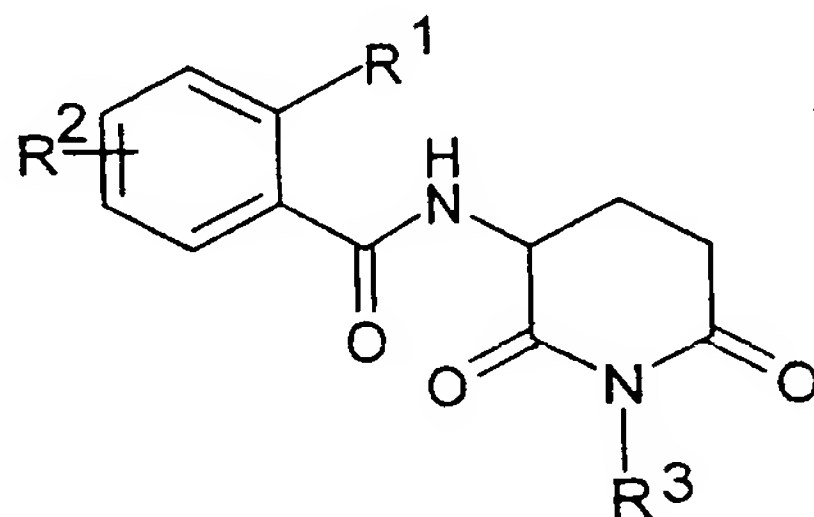
20 Zusatzpatentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078
 Aachen, zur Hauptpatentanmeldung DE 198 43 793.5
 (eigenes Zeichen G 3009)

25

Substituierte Benzamide

30

Die Erfindung betrifft substituierte Benzamide der
 allgemeinen Formel I



und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

Autoimmunerkrankungen entstehen aufgrund einer Reaktivität des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen. Dabei ist die normalerweise vorhandene Toleranz gegenüber körpereigenem Gewebe aufgehoben. In der Pathogenese der verschiedenen Autoimmunerkrankungen spielen neben Antikörpern insbesondere T-Lymphozyten und Monozyten/Makrophagen eine entscheidende Rolle. Aktivierete Monozyten/Makrophagen sezernieren eine Vielzahl verschiedener entzündungsfördernder Mediatoren, die direkt oder indirekt für die Zerstörung der von der Autoimmunerkrankung betroffenen Gewebe verantwortlich sind. Die Aktivierung von Monozyten/Makrophagen erfolgt entweder in der Interaktion mit T-Lymphozyten oder über bakterielle Produkte wie Lipopolysaccharid (LPS). Die durch verschiedene bakterielle Produkte induzierte Aktivierung von Monozyten/Makrophagen und Granulozyten ist darüber hinaus charakteristisch für allgemeine Entzündungsreaktionen.

Die Bedeutung des Gleichgewichtes zwischen entzündungsfördernden (z.B. Interleukin IL-12) und entzündungshemmenden Zytokinen (z.B. Interleukin IL-10) für die Entwicklung und den Verlauf von Entzündungen bzw. Autoimmunerkrankungen ist aufgrund zahlreicher tierexperimenteller und erster klinischer Untersuchungen klar dokumentiert. In verschiedenen Tiermodellen für Erkrankungen, wie Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Diabetes mellitus sowie entzündliche Haut- und Schleimhauterkrankungen, zeigt sich die pathophysiologische Bedeutung von IL-12 (Immunol. Today 16/8: 383-387, 1995; J. Immunol. 155: 4661-4668, 1995; J. Exp. Med. 182: 1281-1290, 1995; J. Exp. Med. 187/4: 537-546, 1998). Durch Applikation von IL-12 ließ sich die jeweilige Erkrankung auslösen bzw. nach Neutralisierung von endogenem IL-12 zeigte sich

ein abgeschwächter Krankheitsverlauf bis hin zu einer Heilung der Tiere.

Bei entzündlichen Darmerkrankungen findet sich sowohl
5 bei erkrankten Tieren als auch bei Patienten mit Morbus
Crohn in den entzündeten Darmabschnitten eine deutlich
gesteigerte T-Zell-Reaktivität. Diese ist ge-
kennzeichnet durch die verstärkte Expression von IL-12
und IFN- γ in den Läsionen. Demgegenüber ist das
10 immunsupprimierende Zytokin IL-10 in den Läsionen
deutlich erniedrigt (Immunity 3: 171-174, 1995; J. Exp.
Med. 182:1281-1290, 1995; Eur. J. Immunol. 26:1156-
1163; Eur. J. Immunol. 28: 379-389, 1998). Die
Bedeutung des immunsupprimierenden Zytokins IL-10 für
15 die Entwicklung entzündlicher Darmerkrankungen zeigt
sich auch daran, daß IL-10 knockout Mäuse eine spontane
Colitis entwickeln (Immunity 3: 171-174, 1995). Die
Aktivierung der IFN- γ produzierenden T-Zellen in der
Lamina propria des Darmes beruht im wesentlichen auf
20 der lokalen Bildung von IL-12. In dem Tiermodell einer
Allergen-induzierten Colitis konnte gezeigt werden, daß
eine bestehende schwere Colitis mit Antikörpern gegen
IL-12 zu therapieren ist. Die Neutralisierung von IL-12
mit Antikörpern führte zu einer klinischen und
25 histopathologischen Normalisierung der Befunde
innerhalb weniger Tage. Bei T-Zellen aus der Lamina
propria der anti-IL-12-behandelten Mäuse ließ sich
keine IFN- γ Bildung mehr nachweisen (J. Exp. Med. 182:
1281-1290).

30

Erste Anwendungen von rekombinantem IL-10 am Menschen
bestätigen die entzündungshemmenden Eigenschaften. Nach
Gabe von IL-10 an gesunde Probanden ist die Bildung der
entzündungsfördernden Zytokine TNF- α und IL-1 durch ex

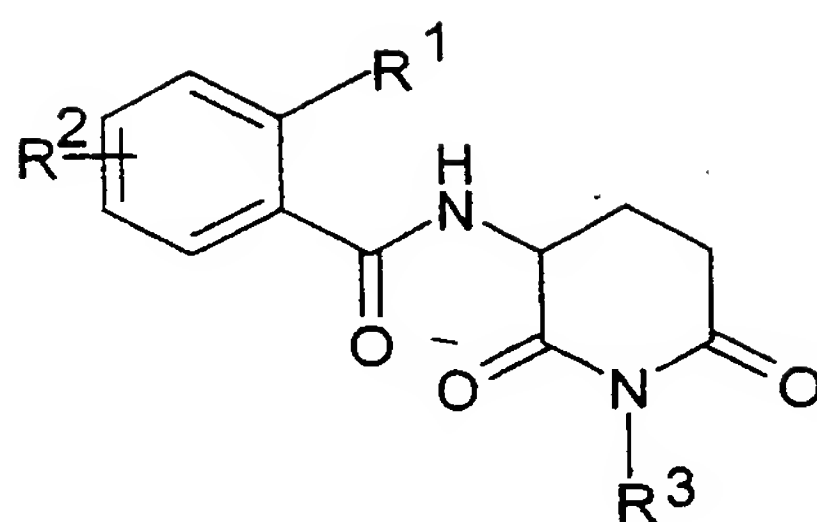
vivo mit LPS aktivierte Monozyten um 65 bis 95% reduziert (J. Immunol. 154: 5492-5499, 1995). Die Anwendung von IL-10 bei Patienten mit Steroid-refraktärem Morbus Crohn resultiert in einer Verbesserung der klinischen Symptome (Gastroenterology, 113:383-389). Kürzlich wurde auch über die subkutane Anwendung von IL-10 bei 3 Patienten mit Psoriasis berichtet. Es kam zu einer Besserung der Krankheitssymptomatik. Ferner war die Bildung von IL-12 und TNF sowie die Expression von Oberflächenmolekülen auf Monozyten vermindert (J. Clin. Invest. 101:783-794). Die Anwendung von Antikörpern gegen IL-12 am Menschen steht derzeit bevor.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß ein Mangel an IL-10 bzw. ein Überschuß an IL-12 die Pathophysiologie einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen bedingt. Ansätze zur Normalisierung der IL-10/IL-12 Balance haben daher ein großes therapeutisches Potential.

Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand somit in der Entwicklung von neuen Immunmodulatoren, die nicht zu einer generellen Immunsuppression führen und dabei eine Normalisierung der IL-10/IL-12 Balance bewirken.

Es wurde nun gefunden, daß die an die zu entwickelnden Substanzen gestellten Anforderungen von bestimmten substituierten Benzamiden erfüllt werden.

Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend substituierte Benzamide gemäß Hauptpatentanmeldung DE 198 43 793.5 nach der Formel I



in der

R^1 für eine Gruppe der Formel $COOR^4$, in der R^4 einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 C-Atomen darstellt, oder für eine Gruppe der Formel $CONR^5R^6$, in der R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen (geradkettig oder verzweigt) oder zusammen mit dem N-Atom einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholinring bedeuten, steht,

R^2 Chlor, Fluor, CF_3 , einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen oder Wasserstoff bedeutet und

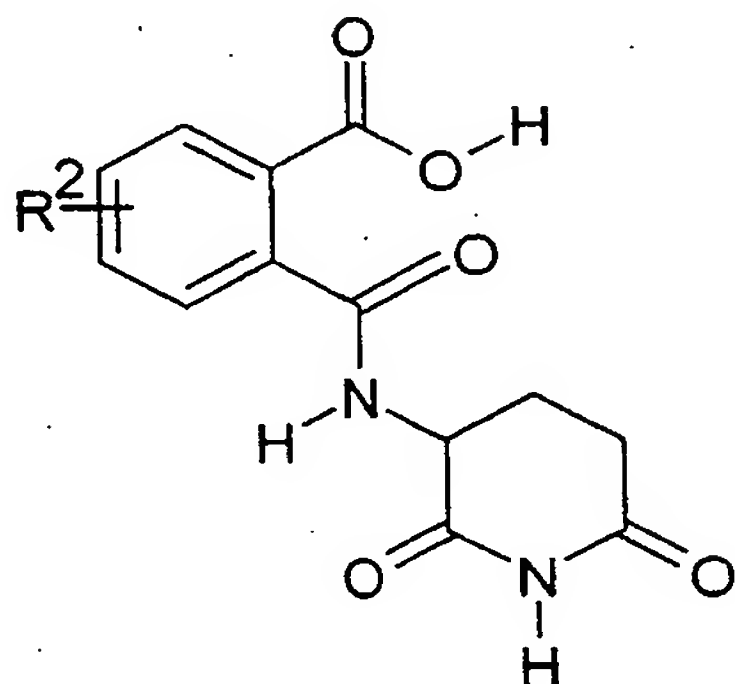
R^3 die Hydroxygruppe, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen (geradkettig oder verzweigt und gegebenenfalls substituiert mit OH-, Alkoxy-, Ester- oder Amidgruppen) oder einen Rest $CH_2-NR^5R^6$, in dem R^5 und R^6 wie oben definiert sind, darstellt,

wobei erfindungsgemäß R^1 für eine Gruppe der Formel COR^4 , in der R^4 wie oben definiert ist, und/oder R^2 für die Aminogruppe steht.

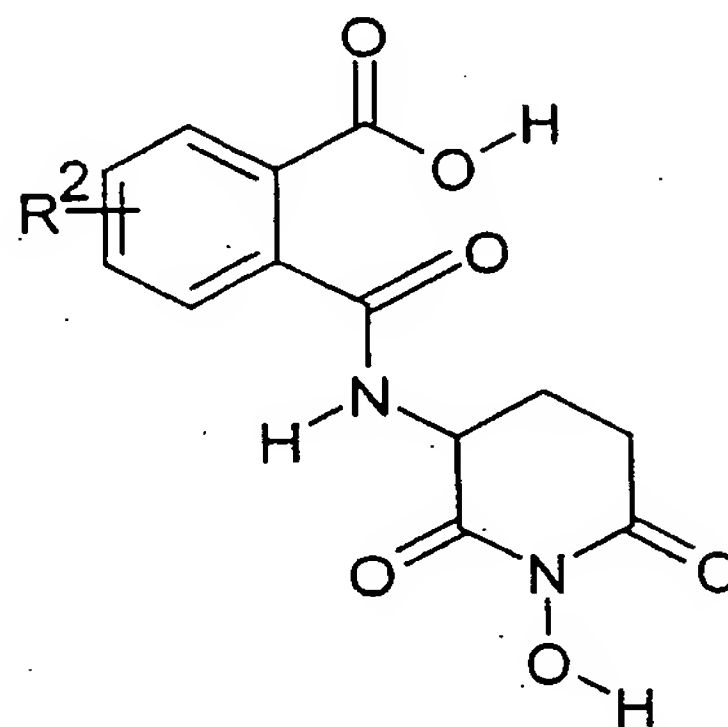
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in enantiomerenreiner Form, als racemisches oder nichtracemisches Gemisch der Enantiomeren oder in Form von Diastereomeren oder gegebenenfalls in Form der

Salze von pharmazeutisch verträglichen Säuren vorliegen.

Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich erhalten, indem man eine Carbonsäure der Formel II a oder II b



IIa



IIb

zunächst in an sich bekannter Weise in einen Ester ($R^1 = \text{COOR}^4$) oder ein Amid ($R^1 = \text{CONR}^5\text{R}^6$) überführt. Dabei werden ausgehend von der Carbonsäure II b bereits erfindungsgemäße Verbindungen erhalten. In die entsprechend von der Carbonsäure II a abgeleiteten diese Verbindungen läßt sich dann in ebenfalls bekannter Weise, z.B. durch Mannich-Reaktion mit Paraformaldehyd und einem sekundären Amin der Formel HNR^5R^6 , der Rest R^3 einführen, welcher von der Hydroxygruppe verschieden ist.

Weitere Erfindungsgegenstände sind Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens ein substituiertes Benzamid der Formel I und die Verwendung der substituierten Benzamide der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Immunmodulation. Die erfindungsgemäßen Substanzen inhibieren die Bildung des entzündungsfördernden Zytokins IL-12 durch LPS-

aktivierte humane Monozyten deutlich. Andererseits steigern Substanzen dieser Gruppe die Bildung des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 durch LPS-aktivierte humane Monozyten. Dies unterscheidet die neuen Substanzen von bekannten Immunmodulatoren wie Steroiden und Phosphodiesterase-Inhibitoren, die sowohl die Synthese von IL-12 als auch die von IL-10 supprimieren. Aufgrund ihrer charakteristischen immunmodulatorischen Wirkung (Hemmung von IL-12, Steigerung von IL-10) sind die erfindungsgemäßen Substanzen für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Entzündungen, insbesondere Entzündungen der Haut und Schleimhäute, der Gefäße sowie für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Autoimmunerkrankungen geeignet. Aufgrund der anti-apoptotischen Wirkung von IL-12 hat die erfindungsgemäße Suppression der IL-12-Bildung auch therapeutisches Potential bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen.

Zu diesen Erkrankungen zählen unter anderem Entzündungen der Haut (z.B. atopische Dermatitis, Psoriasis, Ekzeme), Entzündungen der Atemwege (z.B. Bronchitis, Pneumonie, Asthma bronchiale, ARDS (adult respiratory distress syndrome), Sarkoidose, Silikose/Fibrose), Entzündungen des Gastrointestinaltraktes (z.B. gastroduodenale Ulcera, Morbus Crohn, ulcerative Colitis), ferner Erkrankungen wie Hepatitis, Pankreatitis, Appendizitis, Peritonitis, Nephritis, Aphthosis, Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis, Rhinitis.

Die Autoimmunerkrankungen umfassen z.B. Erkrankungen des arthritischen Formenkreises (z.B. Rheumatoide Arthritis, HLA-B27 assoziierte Erkrankungen), ferner Multiple Sklerose, jugendlicher Diabetes oder Lupus erythematoses.

Weitere Indikationen sind Sepsis, bakterielle Meningitis, Kachexie, Transplantat-Abstoßungsreak-

tionen, Graft-versus-Host Reaktionen sowie das Reperfusionssyndrom und Atherosklerose.

5 Ferner gehören hämatologische Erkrankungen wie multiples Myelom und Leukämien sowie weitere onkologische Erkrankungen wie Glioblastom, Prostatacarcinom sowie Mammacarcinom zu den Krankheitsbildern, die durch die erfindungsgemäßen Verbindungen zu inhibieren sind.

10

Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel I Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe und/oder Bindemittel. Die

15

Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in

20

Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parentale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Erfindungsgemäße

25

Verbindungen in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Aus oral oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden.

30

Die an Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 1 bis 150 mg/kg

35

wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der
Formel I appliziert.

Beispiele

Beispiel 1

- 5 $R^1 = \text{COOCH}_3$, $R^2 = 6\text{-NH}_2$, $R^3 = \text{CH}_2\text{-NR}^5\text{R}^6$, wobei R^5 und R^6 zusammen mit dem N-Atom einen Morpholinring bedeuten.

6-Amino-N-(1-morpholin-4-ylmethyl-2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-phthalamidsäure-methylester

10

$^1\text{H-NMR}$: 1,94 - 2,24 (m, 2H, CH_2); 2,37 - 2,88 (m, 6H, CH_2); 3,60 - 3,77 (m, 4H, OCH_2); 3,88 (s, 3H, COOCH_3); 4,50 - 4,66 (m, 2H, NCH_2N); 4,74 - 4,89 (m, 1H, CH); 6,79 - 7,35 (m, 3H, arom.)

15

Beispiel 2

$R^1 = \text{CO-n-C}_3\text{H}_7$, $R^2 = 3\text{-Cl}$, $R^3 = \text{OH}$

- 20 2-Butyryl-3-chlor-N-(1-hydroxy-2,6-dioxo-piperidin-3-yl)-benzamid

25

$^1\text{H-NMR}$: 0,92 - 0,96 (t, 3H, CH_3); 1,51 - 1,57 (m, 2H, CH_2); 2,01 - 2,18 (m, 2H, CH_2); 2,52 - 2,90 (m, 4H, CH_2); 4,68 - 4,80 (m, 1H, CH); 7,52 - 7,94 (m, 3H, arom.)

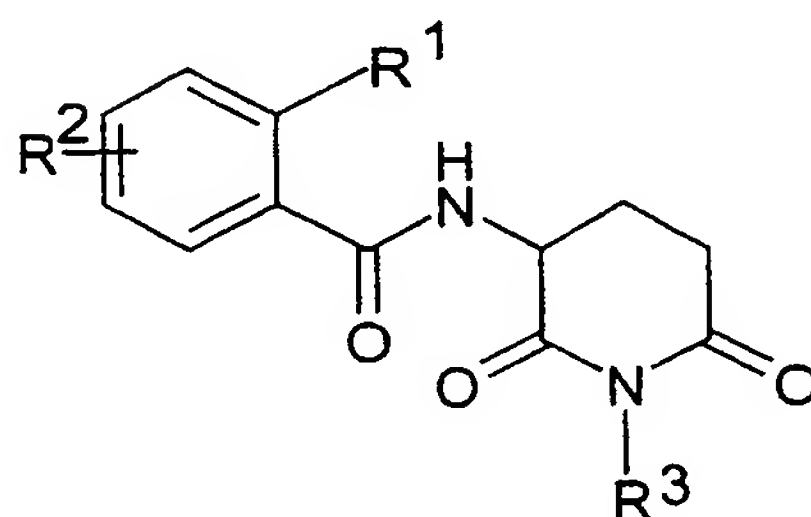
30

Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Charakterisierung der Beispielsubstanzen 1 und 2 wurde mit dem Gerät DPX300 Avance der Fa. Bruker bei 300 MHz in DMSO-d_6 -Lösung durchgeführt. Die chemische Verschiebung ist dabei in ppm angegeben.

Patentansprüche

- 1) Substituierte Benzamide gemäß Hauptpatentanmeldung
DE 198 43 793.5 nach der Formel I

5



in der

- 10 R¹ für eine Gruppe der Formel COOR⁴, in der R⁴ einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 C-Atomen darstellt, oder für eine Gruppe der Formel CONR⁵R⁶, in der R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden sind und eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen (geradkettig oder verzweigt) oder zusammen mit dem N-Atom einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholinring bedeuten, steht,

- 20 R² Chlor, Fluor, CF₃, einen Alkylrest mit 1-3 C-Atomen oder Wasserstoff bedeutet und

- 25 R³ die Hydroxygruppe, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen (geradkettig oder verzweigt und gegebenenfalls substituiert mit OH-, Alkoxy-, Ester- oder Amidgruppen) oder einen Rest CH₂-NR⁵R⁶, in dem R⁵ und R⁶ wie oben definiert sind, darstellt,

- 30 dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für eine Gruppe der Formel COR⁴, in der R⁴ wie oben definiert ist, und/oder R² für die Aminogruppe steht.

- 2) Arzneimittel enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung gemäß Anspruch 1.
- 3) Verwendung eines substituierten Benzamides der Formel 1 gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Immunmodulation.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/70688 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 211/88.
211/94, A61K 31/45, A61P 37/02

Herzogenrath (DE). ZIMMER, Oswald [DE/DE]; Tal-
blick 39, 52146 Würselen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02852

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. März 2001 (14.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 13 499.8 20. März 2000 (20.03.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

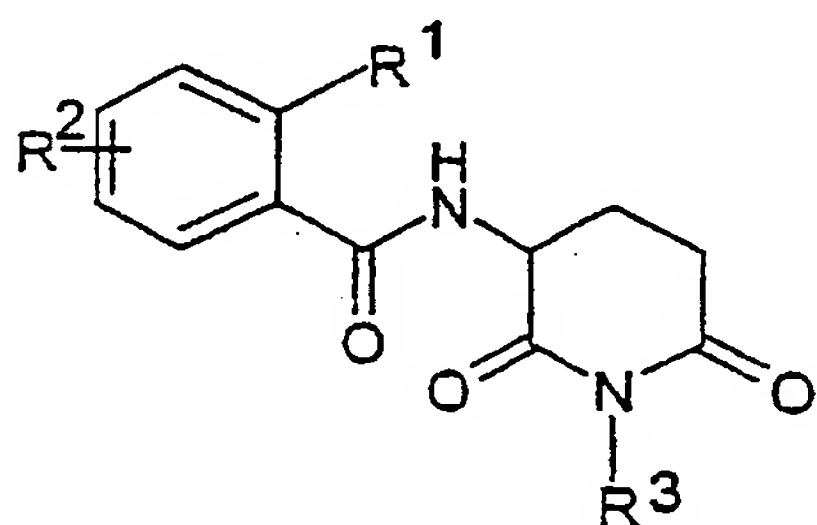
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 7. Februar 2002

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: N-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL) BENZAMIDES AND THEIR USE AS IMMUNE MODULATORS

(54) Bezeichnung: N-(2,6-DIOXO-PIPERIDIN-3-YL) BENZAMIDE UND IHRE VERWENDUNG ALS IMMUNOMODULA-
TOREN



(I)

(57) Abstract: The invention relates to substituted
benzamides of formula (I), wherein R¹ represents a group of
formula COOR⁴ wherein R⁴ represents a straight-chained or
branched alkyl radical with 1-6 C atoms or a group of formula
CONR⁵R⁶ wherein R⁵ and R⁶ are the same or different and
mean an alkyl group with 1-6 C-atoms (straight-chained or
branched) or together with the N-atom, mean a pyrrolidine,
piperidine, hexamethyleneimine or morpholine ring; R² means
chlorine, fluorine, CF₃, an alkyl radical with 1-3 C-atoms or
hydrogen and R³ represents the hydroxy group, an alkyl or
alkoxy radical with 1-6 C-atoms (straight-chained or branched
and optionally substituted with OH-, alkoxy, ester or amide

groups) or a radical CH₂-NR⁵R⁶ wherein R⁵ and R⁶ are defined as above; characterised in that R¹ represents a group of formula
COR⁴ wherein R⁴ is defined as above and/or R² represents the amino group. The invention also relates to the use of the substituted
benzamides as medicaments, especially as immune modulators.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Benzamide in der R¹ für eine Gruppe der Formel COOR⁴, in der R⁴ einen gerad-
kettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-6 C-Atomen darstellt, oder für eine Gruppe der Formel CONR⁵R⁶, in der R⁵ und R⁶ gleich
oder verschieden sind und eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen (geradekettig oder verzweigt) oder zusammen mit dem N-Atom ei-
nen Pyrrolidin-, Piperidin-, Hexamethylenimin- oder Morpholinring bedeuten, steht, R² Chlor, Fluor, CF₃, einen Alkylrest mit 1-3
C-Atomen oder Wasserstoff bedeutet und R³ die Hydroxygruppe, einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1-6 C-Atomen (geradekettig oder
verzweigt und gegebenenfalls substituiert mit OH-, Alkoxy-, Ester- oder Amidgruppen) oder einen Rest CH₂-NR⁵R⁶, in dem R⁵
und R⁶ wie oben definiert sind, darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ für eine Gruppe der Formel COR⁴ wie oben definiert ist,
und/oder R² für die Aminogruppe steht und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere als Immunmodulatoren, beschrieben.

WO 01/70688 A3



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02852

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/88 C07D211/94 A61K31/45 A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EP0-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	EP 0 989 121 A (GRUNENTHAL G.M.B.H., GERMANY) 29 March 2000 (2000-03-29) the whole document	1-3
Y	& MX 9 908 680 A (GRUENENTHAL GMBH) 1 March 2000 (2000-03-01)	1-3
L	& DATABASE WPI Section Ch, Week 200123 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2000-239332 abstract --- -/--	1-3



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2001

Date of mailing of the international search report

11. 10. 01

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fink, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/02852

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CORRAL L G ET AL: "Differential Cytokine Modulation and T Cell Activation by Two Distinct Classes of Thalidomide Analogues That Are Potent Inhibitors of TNF-alpha" JOURNAL OF IMMUNOLOGY., vol. 163, no. 1, 1999, pages 380-386, XP002178194 THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, US ISSN: 0022-1767 the whole document	1-3
Y	--- MOLLER D R ET AL: "Inhibition of IL-12 Production by Thalidomide" JOURNAL OF IMMUNOLOGY,US,THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, vol. 159, no. 10, 1997, pages 5157-5161, XP002125907 ISSN: 0022-1767 the whole document -----	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 01/02852

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Supplemental Sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP01/02852

The international searching authority has established that this international application contains multiple (groups of) inventions as follows:

1. Claim nos.: 1-3 (partly)

Substituted benzamides of general formula (I), wherein R1 represents the group of formula COR4, medicaments containing said substituted benzamides and use thereof for producing a medicament for immune modulation (c.f. claim nos. 1-3).

2. Claim nos.: 1-3 (partly)

Substituted benzamides of general formula (I), wherein R2 represents an amino group, medicaments containing said substituted benzamides and use thereof for producing a medicament for immune modulation (c.f. claim nos. 1-3).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/02852

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0989121	A	29-03-2000	
		DE 19843793 A1	20-04-2000
		AU 4886199 A	30-03-2000
		BR 9906070 A	15-08-2000
		CN 1250048 A	12-04-2000
		EP 0989121 A1	29-03-2000
		HU 9903216 A2	28-06-2000
		JP 2000095761 A	04-04-2000
		NO 994626 A	27-03-2000
		PL 335555 A1	27-03-2000
		SK 130899 A3	12-06-2000
		US 6080742 A	27-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte.ionales Aktenzeichen

PCT/EP-01/02852

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/88 C07D211/94 A61K31/45 A61P37/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, Y	EP 0 989 121 A (GRUNENTHAL G.M.B.H., GERMANY) 29. März 2000 (2000-03-29) das ganze Dokument	1-3
Y	& MX 9 908 680 A (GRUENENTHAL GMBH) 1. März 2000 (2000-03-01)	1-3
L	& DATABASE WPI Section Ch, Week 200123 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 2000-239332 Zusammenfassung --- -/--	1-3



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. September 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11. 10. 01

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fink, D

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	CORRAL L G ET AL: "Differential Cytokine Modulation and T Cell Activation by Two Distinct Classes of Thalidomide Analogues That Are Potent Inhibitors of TNF-alpha" JOURNAL OF IMMUNOLOGY., Bd. 163, Nr. 1, 1999, Seiten 380-386, XP002178194 THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, US ISSN: 0022-1767 das ganze Dokument	1-3
Y	MOLLER D R ET AL: "Inhibition of IL-12 Production by Thalidomide" JOURNAL OF IMMUNOLOGY,US,THE WILLIAMS AND WILKINS CO. BALTIMORE, Bd. 159, Nr. 10, 1997, Seiten 5157-5161, XP002125907 ISSN: 0022-1767 das ganze Dokument	1-3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/02852

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Substituierte Benzamide der allgemeinen Formel I, worin R1 für die Gruppe der Formel COR4 steht, diese enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Immunmodulation (vgl., die vorliegenden Ansprüche 1-3)

2. Ansprüche: 1-3 (teilweise)

Substituierte Benzamide der allgemeinen Formel I, worin R2 für eine Aminogruppe steht, diese enthaltende Arzneimittel und ihre Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Immunmodulation (vgl., die vorliegenden Ansprüche 1-3)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/02852

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0989121 A	29-03-2000	DE 19843793 A1	20-04-2000
		AU 4886199 A	30-03-2000
		BR 9906070 A	15-08-2000
		CN 1250048 A	12-04-2000
		EP 0989121 A1	29-03-2000
		HU 9903216 A2	28-06-2000
		JP 2000095761 A	04-04-2000
		NO 994626 A	27-03-2000
		PL 335555 A1	27-03-2000
		SK 130899 A3	12-06-2000
		US 6080742 A	27-06-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)